

Souhrn dizertační práce

Úloha membránových mikrodomén a transmembránových adaptorových proteinů PRR7 a SCIMP v regulaci imunoreceptorové signalizace

Matouš Hrdinka

Jak ovlivňují imunoreceptorovou signalizaci membránové mikrodomény a transmembránové adaptorové proteiny (TRAP)? Tyto otázky patří mezi důležité problémy současné molekulární imunologie a navzdory mnoha letům intenzivního výzkumu stále nejsou plně zodpovězeny. Buněčná membrána je velmi dynamická různorodá dvouvrstvá přirozeně uspořádána do mikrodomén rozmanité velikosti, složení a délky života. Jedním z příkladů takových mikrodomén jsou lipidové rafty, které se účastní řady biologických procesů včetně imunoreceptorové signalizace. Jelikož obsahují mnoho proteinů signálních drah, jsou dokonce považovány za jakési základny pro vznik a šíření buněčných signálů. Proteiny TRAP jsou důležité pro správné uspořádání a usměrňování imunoreceptorové signalizace. Například LAT je nepostradatelný pro signalizaci přes T buněčný receptor (TCR) a vývoj T lymfocytů, PAG pro regulaci proteinů z rodiny tyrosinových kináz Src (SFK) a NTAL je víceúčelový negativní i pozitivní regulátor. Ačkoliv se o tom neustále vedou diskuse, přítomnost TRAP v membránových mikrodoménách je zřejmě nezbytná pro jejich správné fungování. Je možné, že důležitou úlohu v přenosu signálů mohou hrát i další, ještě doposud neidentifikované TRAP.

V této studii jsme se snažili objasnit, jak jsou signalizační schopnosti proteinu LAT ovlivněny membránovým mikroprostředím. Naše výsledky ukazují, že, pokud je LAT uměle cílený mimo lipidové rafty, funguje hůře než nepozměněný LAT. Překvapivě jsme také zjistili, že typický neraftový protein LAX, se ve skutečnosti nachází v novém, doposud nepopsaném typu mikrodomén, které lze izolovat jako fragmenty membrán (DRM) odolávající působení detergentů. Zabývali jsme se také dvěma novými proteiny TRAP, PRR7 a SCIMP. Protein PRR7 je přítomen v aktivovaných T lymfocytech. Jeho umělá nadprodukce v T buňkách Jurkat vede k programové buněčné smrti. Během nadprodukce je PRR7 odstraňován z plazmatické membrány a hromadí se ve vesikulárních organelách poblíž buněčného jádra. Tyto jevy pravděpodobně způsobuje dosud neznámý protein, který se váže na PRR7 pomocí své WW části. PRR7 také váže kinázu Src a způsobuje nadprodukcí transkripčního faktoru c-Jun. Všechny ostatní dráhy TCR signalizace jsou v přítomnosti PRR7 potlačeny. Naopak druhý námi popsáný protein SCIMP je přítomen pouze v buňkách které předkládají antigeny T lymfocytům v takzvaných membránových mikrodoménách obohacených o tetraspany (TEM). Protein SCIMP putuje do oblasti mezi dvěma buňkami zvané imunologická synapse a reguluje signalizaci vyvolanou MHCII proteiny. V B lymfocytech umožňuje protein SCIMP fosforylovaný na tyrosinech vznik komplexu proteinů Lyn, Csk, BLNK a Grb2. Zkoumání důsledků nadprodukce a odstranění proteinu SCIMP z buněk ukázalo, že SCIMP pozitivně reguluje signalizační dráhu vedoucí přes MAP kinázu Erk. Naše výsledky v souhrnu poukazují na důležitost membránových mikrodomén a proteinů TRAP v imunoreceptorové signalizaci.